Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg an der Lahn
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer

Die Ergebnisse der Schwangerschafts-Frühdiagnose mit der Aschheim-Zondek'schen Mäuseprobe an der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Friedrich Eberz
aus Herschbach

Marburg a. d. Lahn 1935
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 29. November 1935.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. H. O. Neumann.

Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kehrer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Andenken
an meine verstorbene Mutter,
meinem lieben Vater

Inhaltsangabe.

Seite

A. Einleitung 1
- a) Schwangerschaftsfrühdiagnostik und ihre Bedeutung
- b) Biologische Methoden des Schwangerschaftsnachweises, insbesondere
  1. die Maturinprobe
  2. die Abderhalden'sche Methode
  3. andere Reaktionen

B. Die Aschheim-Zondek'sche Mäuseprobe 4
- a) Entwicklung und Grundlage
- b) Wesen und Technik

C. Die Ergebnisse und Erfolge mit der A.Z.-Reaktion zur Bestimmung der Frühschwangerschaft 6
- a) Ergebnisse aus der Literatur
- b) die zahlenmäßigen und praktischen Ergebnisse an der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg-Lahn
- c) die Fehlresultate

D. Wertung der A.Z.-Reaktion 13
- a) für die Diagnose der Frühgravidität
- b) bei Extrauteringravidität
- c) bei Blasenmole Chorionepitheliom
- d) sonstige Verwertbarkeit der Probe

E. Modifikationen der Originalmethode und Ausführung derselben an anderen Testtieren 15
- a) Schnellreaktionen anderer und
- b) Verwendung männlicher Testtiere

F. Zusammenfassung und Schlußbemerkungen . . . 19

Einleitung.

Das Problem, eine bestehende Schwangerschaft möglichst früh mit Sicherheit zu erkennen oder auch eine solche mit Sicherheit auszuschließen, ist zweifellos von sehr großer Wichtigkeit für die Praxis. Dementsprechend sind auch die Versuche sehr zahlreich und mannigfaltig, die zur Lösung dieses Problems gemacht worden sind. So wichtig jedoch die Feststellung der Frühschwangerschaft möglichst schon in den ersten 6 Wochen ist, so schwierig erscheint aber auch die Lösung dieser Aufgabe. Insbesondere haben sich die bei der äußeren und inneren Untersuchung ergebenden Zeichen und Veränderungen des weiblichen Genitale, die auf eine Schwangerschaft hinweisen können, als sehr unzuverlässig erwiesen. Denn alle diese sowohl bei objektiver Untersuchung sich ergebenden Zeichen als auch die im subjektiven Befinden auftretenden Erscheinungen sind einmal schon unter sonst normalen Verhältnissen graduell zu verschieden oder treten nur zum Teil deutlich in Erscheinung oder fehlen sogar ganz, sodaß die Diagnose: Schwangerschaft auch nicht annähernd mit Sicherheit darauf gestützt werden kann. Dann aber auch können alle diese Zeichen durch die verschiedensten pathologischen Ursachen ausgelöst werden, die mit einer Schwangerschaft garnichts zu tun haben.

Auch biologische Methoden des Schwangerschaftsnachweises, also solche, die die Frage, gravide oder nicht, ohne körperliche Untersuchung lösen wollen, sind schon seit langem bekannt. Zweifellos beruhen diese Versuche auf guten Beobachtungen, nämlich, daß schon in den ersten Schwangerschaftstagen und Wochen biochemische und innersekretorische Veränderungen im weiblichen Organismus vor sich gehen, die die Möglichkeit geben, bei geeigneter Methodik eine Schwangerschaft schon früh nachzuweisen. Erst nach etwas eingehenderer Erkenntnis der biochemischen und besonders innersekretorischen Zusammenhänge im Organismus sind seit Anfang unseres Jahrhunderts die verschiedensten Reaktionen zur Feststellung der Frühgravidität angegeben worden. Doch nur wenige davon haben sich behaupten können, und auch diese haben klinisch keine große Bedeutung gewonnen, weil sie mit zu erheblichen Fehlerquellen belastet sind. Hier sollen nur die wichtigsten Proben kurz Erwähnung finden.

Die Phloridzinprobe, bekannt auch unter dem Namen Maturinprobe, war in ihrer Anwendung für den Praktiker bequem zu handhaben, da sie eigentlich nichts mehr als die gewöhnliche Zuckerreaktion darstellte. Sie fußt auf der Tatsache, daß die Niere der schwangeren Frau eine verminderte Kohlehydrattoleranz aufweist. Der Nachweis geschah nun so, daß entweder durch Belastung mit Traubenzucker der Blutzuckerspiegel so weit erhöht wurde, daß die schwangere Frau schon, noch nicht dagegen die nichtschwangere, Zucker im Harn ausschied, oder daß künstlich der Schwellenwert der Niere für Zucker gesenkt wurde, sodaß schon der physiologische Blutzuckerwert überschwellig wird für die Niere der Schwangeren, bei der die Durchlässigkeit für Zucker ja schon erhöht ist. Letzteres erreichten Kamnitzer und Joseph durch Verabfolgung von Phloridzin. Ließ sich nach Verabfolgung einer empirisch festgelegten Dosis von 2 mg Phloridzin (Maturin) im Urin Zucker nachweisen innerhalb der ersten Stunde, so war damit auch die Schwangerschaft nachgewiesen. Die zahlreichen Nachprüfungen ergaben, daß die Probe in fast 80 % bei Schwangeren positiv ausfällt, daß dagegen bei nicht schwangeren Frauen sich in etwa 25 % ebenfalls Zuckerausscheidung findet. Diese Stoffwechselreaktionen sind also zu unsicher, als daß sie für die Schwangerschaftsfrühdiagnose ernstlich in Betracht gezogen werden könnten.

Die theoretisch interessanteste unter den serodiagnostischen Methoden des Schwangerschaftsnachweises ist die Abderhalden'sche Reaktion. Sie beruht auf der schon vorher von verschiedenen Autoren, darunter Veit und Liepmann, aufgestellten Hypothese, daß der gravide Organismus spezifische Körper bilde, die in der Lage seien, das fetale Zelleiweiß aufzulösen. Abderhalden hat diese Hypothese experimentell gestützt und den Nachweis dieser sogenannten Abwehrfermente zu einer Methode der Schwangerschaftsfrühdiagnose ausgebaut. Zum Nachweis der Fermente bediente sich Abderhalden des Dialysierverfahrens und auch optischer Methoden. Technisch boten diese Methoden ziemliche Schwierigkeiten, weshalb sofort Versuche einsetzten, diese Schwierigkeiten zu beheben und möglichst noch die Sicherheit der Methode zu vervollkommnen. Bekannt ist die Modifikation der Abderhalden'schen Methode nach Lüttge-v. Merz, die Alkoholsubstratmethode. Dieselben Autoren

arbeiteten auch die sogenannte Alkoholextraktreaktion aus, die wiederum von Munter und Gräffenberg modifiziert wurde. Die Abderhalden'sche Reaktion und ihre Modifikationen waren bis vor wenigen Jahren wohl die am häufigsten angewandten Methoden und haben sehr viele Nachprüfungen erfahren, deren Resultate sehr unterschiedlich waren und im ganzen keinesfalls mehr als etwa 70 % Sicherheit ergaben.

Zu diesen beschriebenen Methoden kommen noch eine ganze Reihe anderer Versuche und Reaktionen hinzu, deren zum Teil völlige Unbrauchbarkeit sich aber bald herausstellte und die deshalb hier nicht näher beschrieben werden sollen. Nur noch wenige seien kurz erwähnt:

Die Ninhydrinreaktionen, die sehr kompliziert und für den Praktiker zu umständlich waren; zwei Serum-Flokkungsreaktionen, eine nach v. Merz und eine von Vogel angegeben; weiter die Hautreaktion nach Engelhorn und Wintz; die Blutsenkungsreaktion nach Fahraeus-Höber; die Methode nach Dienst, die die Vermehrung des Antithrombins im Serum der Schwangeren zur Grundlage hat; ferner die Zellreaktion nach Freund und Kaminer. In neuerer Zeit ist noch eine von Manoiloff angegebene Farbreaktion mit Schwangerenserum als Methode der Schwangerschaftsfrühdiagnose bekannt geworden. Und schließlich sei noch die chemische Schwangerschaftsreaktion nach Kapeller-Adler erwähnt, die sogenannte Bromwasserreaktion auf Histidin, die auch in jüngster Zeit erst bekannt wurde. Das Wesen der Probe beruht nicht in der Ausschwemmung von Hormonen, sondern ist eine besondere Erscheinung des Stoffwechsels schwangerer Frauen, die dadurch zu erklären ist, daß das Wachstum des Feten einen gesteigerten Bedarf an stickstoffreichen Aminosäuren hat.

Zusammenfassend kann man jedoch von den bisher erwähnten Methoden sagen, daß sie alle mehr oder weniger unsicher, unzuverlässig und klinisch keinesfalls mehr zu werten sind als die wahrscheinlichen Schwangerschaftszeichen. Daß so viele ernste Forscher trotz größter Bemühungen keine Methode herausbringen konnten, die brauchbar und zuverlässig ist, beweist neben der Schwierigkeit der zu lösenden Aufgabe nur, wie wichtig und notwendig eine wirklich 100%ig zuverlässige Methode für den Kliniker ist.

Die Aschheim-Zondek-Reaktion (A.Z.R.).

Erst im Jahre 1927 fanden Aschheim und Zondek nach sehr eingehenden und gründlichen Untersuchungen eine neue biologische Schwangerschaftsreaktion, die nicht nur alle bisher bestehenden Methoden an Zuverlässigkeit weit übertrifft, sondern auch alle möglichen Injektionen und Blutentnahmen überflüssig macht und sogar jede äußere und innere klinische Untersuchung an der Patientin ausschließt.

Die beiden Forscher gingen davon aus, spezifische, d. h. stets und nur für die Schwangerschaft allein eigentümliche und in diesem Maße auch nur während der Schwangerschaft auftretende Wirkstoffe nachzuweisen. Aschheim sagt nun selbst, daß wir bis jetzt keine chemisch oder biologisch nachweisbaren Stoffe, die für die Schwangerschaft spezifisch sind, kennen — außer dem Nachweis des befruchteten Eies, bezw. seiner Teile, des Fetus und der fetalen Eihüllen —, sondern daß man sich bei dem biologischen Schwangerschaftsnachweis mit „relativ spezifischen, richtiger gesagt, mit für die Schwangerschaft höchst charakteristischen" Reaktionen begnügen müsse, die in Verbindung mit dem klinischen Befunde zu werten seien. Er verlangt für die Brauchbarkeit dieser charakteristischen Reaktion, daß sich die Methode dem „praktisch unerreichbaren Ideal von 100 %" Sicherheit so weit wie möglich nähert.

Auf dem Umweg über das Ovarialhormon Follikulin, das jedoch nicht immer schon in den ersten 8 Wochen der Schwangerschaft auftritt und auch sonst — weil in seiner Wirkung auf die Genitalorgane infantiler Tiere nicht charakteristisch und eindeutig genug — sich für die Verwertung zur Schwangerschaftsfrühdiagnose als unbrauchbar erwies, fanden Aschheim und Zondek ein Hormon, das vom Hypophysen-Vorderlappen produziert und während der Schwangerschaft so reichlich ausgeschieden wird, daß es ein infantiles Ovar zur Reifung bringt, ja sogar darüber hinaus eine Steigerung des Reifungsprozesses über die Norm veranlaßt. Dieses gefundene Hormon eignet sich ganz besonders für die Frühdiagnose der Schwangerschaft, weil es direkt schlagartig im Beginn der

Gravidität und zwar mit dem Moment der Einnistung des Eies in die Gebärmutterschleimhaut, im Organismus in enormen Mengen erscheint, wo es durch die Nieren größtenteils wieder ausgeschieden wird.

Die Wirkung des Hypophysen-Vorderlappen-Hormons (H. V. H.) auf das Ovarium infantiler (3—4 Wochen alter, 6—8 Gramm schwerer) Mäuse ist folgende:

Hypophysen-Vorderlappen-Reaktion (H. V. R.) I = Follikelwachstum und Brunstauslösung.

H. V. R. II = Bildung von Blutpunkten, d. s. Blutungen in die vergrößerten Follikel.

H. V. R. III = Auftreten von Corpora lutea atretica, d. h. Bildung von gelben Körpern, in denen das Ei eingeschlossen ist.

Für die Schwangerschaftsdiagnose finden nur die H. V.-Reaktionen II und III Verwertung, während die Reaktion I wegen ihres Vorkommens auch außerhalb der Schwangerschaft — z. B. im Klimakterium, bei schweren entzündlichen und endokrinen Erkrankungen sowie bei malignen und benignen Tumoren — keinen sicheren Schluß auf Gravidität zuläßt. Jedoch empfiehlt es sich in den Fällen, in denen nur eine H. V. R. I auftritt, die Probe noch einmal anzusetzen, weil schon öfter beobachtet worden ist, daß bei ganz jungen Graviditäten die Reaktionen II und III fehlten und die H. V. R. I allein den Hinweis auf eine Schwangerschaft gab. Diese Wiederholung der Probe gehört unbedingt mit zum Wesen der exakten Probe und muß gefordert werden, damit nicht die Sicherheit und Zuverlässigkeit der Methode beeinträchtigt wird.

Die Technik der Methode hat einigemal gewechselt, und alle in dieser Zusammenstellung gezählten Reaktionen sind zuerst nach der ursprünglich von Aschheim und Zondek angegebenen Weise angestellt worden bis zum Juni 1931. Seitdem wurden die Versuche hier an der Universitäts-Frauenklinik genau nach der von den beiden Entdeckern selbst angegebenen Modifikation in der Versuchsanordnung durchgeführt, die außer Aenderungen in Bezug auf Quantität und Einzeldosierung des zu injizierenden Morgenurins insbesondere dessen Entgiftung durch Ausschütteln mit Äther vorschrieb, wodurch eine bedeutende Herabsetzung der Mortalität der Versuchstiere erreicht wurde.

Im Einzelnen soll hier die Technik der Methode nicht weiter besprochen werden; nur sei jetzt schon etwas gesagt über die Dauer der Probe. Die Originalmethode fordert die Vornahme der Autopsie erst am Morgen des fünften Tages, also nach 96 Stunden. Die Verfasser selbst gaben auch eine Methode an, nach der schon nach 72 Stunden und evtl. früher schon das Resultat zu erhalten sei. Nämlich nach Zusatz von 3 % Traubenzucker zu dem zu injizierenden Urin soll die Reaktion beschleunigt werden. Unsere Erfahrungen damit sind jedoch nicht allzu günstig, worauf später noch zurückgekommen wird.

Ergebnisse aus der Literatur.

Um einen Überblick zu bieten und die Beurteilung der Verläßlichkeit der Methode zu ermöglichen, sollen eine Reihe von Ergebnissen der Literatur denen in der Marburger Frauenklinik vorangestellt werden. Dabei soll betont werden, worauf auch Aschheim schon hinweist, daß nur größere Zusammenfassungen ein richtiges Bild ergeben; scheint doch auch hier nach unseren Erfahrungen das Gesetz von der Duplizität der Fälle seine Gültigkeit zu haben, nämlich daß nach 100 oder 200 richtigen Resultaten auf einmal in kurzer Zeit, bei vielleicht 30 oder 40 Proben, zwei Versager zu verzeichnen sind.

Aschheim selbst hat bei 2000 Harnprüfungen insgesamt 22 Fehler gefunden = 1,1 %.

Die Nachprüfer, die Aschheim anführt, fanden folgendes Ergebnis:

Ehrhardt	3000	Harne	55	Fehler
Crew und Wiesner	875	„	29	„
Lassen	932	„	25	„
Siebke, Figurnoff, Kraul, Kraus, Wermbke, Schulz, Karsten, Neufeld	700	„	9	„
Brühl	702	„	12	„
Vocca	100	„	2	„
Parvey	370	„	5	„
Portmann	195	„	2	„
Hauptstein	50	„	3	„
White und Severance	162	„	6	„
insgesamt	7086	„	148	„

also rund 2 % Fehler.

Das etwas schlechtere Gesamtergebnis der Nachprüfungen ist einesteils wohl auf die manchmal geringe Zahl der Prüfungen zurückzuführen, liegt zum Teil vielleicht auch daran, daß im Anfang die Technik noch nicht alle Fehlerquellen ausschließen konnte, wie es nach längerer Einarbeitung möglich ist.

So erklärt es sich wohl auch, daß bei späteren Nachprüfungen meist noch bessere Resultate festgestellt wurden. Z. B. fand Wittig an der Landesfrauenklinik zu Insterburg 100 % richtige Werte bei 150 Harnen. Huwer und noch eine Reihe anderer Autoren bezeichnen die Methode ebenfalls als 100%ig zuverlässig.

Ergebnisse aus der Marburger Frauenklinik.

Die nun folgenden Ergebnisse fassen alle die bis zum 1. Oktober 1934 an der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg angestellten A. Z.-Reaktionen zusammen, enthalten also auch das von F. A. Wahl 1930 im Zentralblatt für Gynäkologie Nr. 21 veröffentlichte Resultat der ersten 129 Fälle.

Es sind zwar auch zu wissenschaftlichen Zwecken — besonders in den letzten Jahren — viele Proben vorgenommen worden bei Carcinom, Chorionepitheliom, Blasenmolen, bei Zwittern, Virilismus und sonstigen innersekretorischen Störungen, um auch dabei den Ausfall der A. Z.-Reaktionen zu beobachten. Jedoch bleiben diese Fälle hier unberücksichtigt; vielmehr handelt es sich hierbei nur um reine Schwangerschaftsreaktionen und solche bei Verdacht auf Missed abortion oder bei Extrauteringravidität, um festzustellen, ob die Frucht noch lebte oder schon abgestorben war.

Dabei sind selbstverständlich die Reaktionen als einwandfrei mitgezählt, die bei Missed abortion oder abgestorbener Extrauteringravidität zunächst positiv waren, bei einer später vorgenommenen Probe negativ ausfielen, wenn es offenbar war, daß entweder die Frucht zur Zeit der ersten Probe noch lebte, oder aber erst so kurz vorher abgestorben war, daß die Reaktion noch positiv ausfiel.

Ebenso werden als richtig mitgezählt die Fälle sicherer Gravidität, die zunächst nur die H. V. R. I und bei späterer Wiederholung erst ein positives Ergebnis hatten, wenn es

sich herausstellte, daß die Schwangerschaft noch zu jung war, um auch beim ersten Mal schon die Reaktionen II und III zu ergeben. Es ist ja schon darauf hingewiesen worden, daß in diesen Fällen die Wiederholung unbedingt als zum Wesen der Probe gehörig gefordert wird. Natürlich sind diese Fälle einfach und als e i n e richtige positive Probe gezählt.

Nicht gezählt sind zwei Fälle von positiver A. Z.-Reaktion, in denen bei späterer Nachfrage die erbetene Auskunft darüber, ob Schwangerschaft vorgelegen habe oder nicht, einfach verweigert wurde, und zwar in einer Art, die leicht vermuten ließ, daß durch einen kriminellen Eingriff die bestehende Schwangerschaft unterbrochen worden sei.

Positive Ergebnisse.

In 612 Fällen sicherer Gravidität lieferte die A. Z.-Probe 578 einwandfrei positive Reaktionen. 28 mal war zunächst nur die H. V. R. I vorhanden, und erst die Wiederholung nach etwa 8 Tagen zeigte auch die Reaktionen II und III. (Auch diese 28 Fälle sind nach dem früher Gesagten ohne weiteres als richtige positive Ergebnisse zu werten.) Nur in 4 Fällen fand sich ein negatives Resultat, also 4 Versager. Darunter ist noch ein Fall, der bei einer drei Wochen später vorgenommenen Probe mikroskopisch als positiv anerkannt werden konnte.

Negative Ergebnisse.

446 Urine sicher nicht gravider Frauen oder solcher mit schon länger abgestorbener Frucht ergaben 441 einwandfrei negative Resultate. Nur in drei Fällen konnte eine ebenso einwandfreie positive Reaktion beobachtet werden, und in zwei weiteren Fällen reagierten drei von den Versuchstieren negativ und nur zwei mikroskopisch positiv. (Evtl. kann für diese beiden Fehlresultate das Mäusematerial verantwortlich gemacht werden.)

Insgesamt fanden sich demnach bei

1058 Fällen 9 Fehler,

das sind noch nicht ganz 0,9 %.

Bei Beurteilung des Ausfalls der Reaktion nach fünftägiger Versuchsdauer einschließlich des Operationstages, gab fast immer die makroskopische Besichtigung der Ovarien vollen Aufschluß; nur in wenigen zweifelhaften Fällen war die mikroskopische Beurteilung erforderlich. Dagegen ist beim abgekürzten Verfahren, der sogenannten Äther-Zucker-Methode, über das schon vorher kurz berichtet wurde, also bei dreitägiger Versuchsdauer, die mikroskopische Besichtigung wohl immer notwendig. In den Fällen, in denen wir das abgekürzte Verfahren anwandten, nahmen wir stets mehr als die geforderten fünf Tiere in den Versuch hinein, sodaß wir mit einem Teil der Tiere das Ergebnis nach 96 Stunden kontrollieren konnten. Wenn auch in den meisten Fällen die Ergebnisse übereinstimmten, so fanden wir doch einigemal, daß die Reaktion, auch bei mikroskopischer Beurteilung, bei dreitägiger Versuchsdauer noch negativ war, während die mit demselben Urin behandelten Tiere des Kontrollversuches am fünften Tag einwandfrei positiv reagierten.

Nicht ganz übereinstimmend mit A s c h h e i m und Z o n d e k konnten auch wir feststellen, daß etwa 7—10 Tage nach der Geburt oder überhaupt nach Ausstoßung der Frucht und, was dem gleich zu setzen ist, nach Absterben derselben im Mutterleib, die Reaktion noch positiven Ausfall zeigt. (A s c h h e i m fand 10—12 Tage.) Es sind nur einigemal Proben zu dem Zweck angestellt worden, um zu erfahren, wie lange die Reaktion noch positiv bleibt. (Diese Proben sind hier natürlich nicht gezählt.) Außerdem jedoch fanden wir diese Tatsache bestätigt durch Fälle intra- und extrauteriner Schwangerschaft, in denen klinisch der Zeitpunkt des Absterbens der Frucht deutlich ersichtlich war oder aber mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte. Nur in einem Fall muß die Hormonausscheidung beträchtlich länger gedauert haben; es handelt sich um einen Abort mens IV—V, wobei der Fetus schon weitgehend mazeriert, also schon länger abgestorben war. Trotzdem zeigten die fünf Versuchstiere sämtlich eine einwandfrei positive Reaktion (II und III) auf Injektion des Harns, der am Tage vor der Fruchtausstoßung erst entnommen war.

Die Zuverlässigkeit der Probe fanden wir auch bestätigt in den Fällen von Missed abortion und ektopischer Schwangerschaft, die im Gesamtresultat mitenthalten sind. Oft konnte bei klinisch sichergestellter Extrauteringravidität

aus dem positiven Ausfall der A. Z. R. die Indikation zum operativen Eingriff gestellt werden. Und immer bestätigte der klinische Befund oder die Autopsie bei der Operation die Richtigkeit der Probe. Mehr soll hiervon hier nicht gesagt sein, da später noch auf die Bedeutung der A. Z.-Reaktionen bei ektopischer Schwangerschaft hingewiesen wird.

Die Mäusesterblichkeit betrug anfangs etwa 20 %. Jedoch nach Einführung der Entgiftung des zu injizierenden Harns durch Ausschütteln mit Äther, war die Sterblichkeit der Versuchstiere nur noch so gering, daß sie praktisch keine Rolle spielte. Nur in einem Fall gingen alle fünf Versuchstiere schon am dritten Tage ein trotz Entgiftung des Harns.

Fehlresultate.

Ist somit das praktische Ergebnis auch sehr zufriedenstellend und die Probe auch klinisch durchaus als zuverlässig zu bezeichnen, so interessieren doch die wenigen Fälle, in denen die Probe versagte, ganz besonders. Wirklich konnten wir — mit Ausnahme von zwei Fällen — bei den Versagern durchweg Verhältnisse feststellen, die das Versagen der Reaktion mehr oder weniger begründet oder wenigstens erklärlich erscheinen lassen. Die schon erwähnten beiden Fälle müssen wegen der aus Folgendem ersichtlichen Gründen ausgenommen werden. Es handelte sich beidemal um uns von außerhalb zugeschickte Urine. Es wurde uns später in dem Fall, wo wir eine positive Reaktion gemeldet hatten, nur mitgeteilt, daß keine Schwangerschaft vorgelegen habe, und ebenso in dem zweiten Fall, daß trotz der negativen Harnprobe sich später eine Schwangerschaft herausgestellt habe. Trotz der sofortigen Nachfrage bei den betreffenden Ärzten, die uns den Urin zugeschickt hatten, und der später noch mehrmals wiederholten Bitte, uns nähere Angaben über die Fälle zukommen zu lassen, erhielten wir leider keine Antwort. Abgesehen davon, daß die Ärzte sich getäuscht haben könnten oder mit der Methode und ihrer Technik nicht genügend vertraut waren, oder daß sie bewußt oder unbewußt getäuscht worden sind, gibt es noch sehr viele andere Möglichkeiten der Erklärung für diese angeblichen

Fehlresultate, die es berechtigt erscheinen lassen könnten, diese beiden Fälle gar nicht als Versager zu werten.

Da wir mit dem Urin der später als schwanger Gemeldeten eine H. V. R. I erzielten, uns aber trotz sofortiger Aufforderung nicht nochmals Urin für die Wiederholung der Probe zugeschickt wurde, ist es leicht denkbar, daß die Gravidität noch zu jung war, um auch die H. V.-Reaktionen II und III zu ergeben. Für diesen Fall wäre dies wohl die einfachste und billigste Erklärung. Bei dem anderen Fall die möglichen oder mutmaßlichen Erklärungen für den positiven Ausfall der A. Z. R. wiederzugeben, würde entschieden zu weit führen. Jedenfalls kann im Hinblick auf das eben Gesagte diesen beiden Proben so gut wie gar keine Bedeutung für die Beurteilung der Methode an sich zuerkannt werden.

Zu erklären bleiben also nur noch drei Fälle sicherer Schwangerschaft mit negativer Reaktion und zwei Fälle, in denen die Probe trotz sicherer Nichtgravidität positiv ausfiel.

Von einem der ersten drei Fälle ist schon gesagt, daß drei Wochen später die Probe mikroskopisch positiv war. Der Urin war etwa 12 Tage nach dem Ausbleiben der Regel entnommen worden, hätte also eine positive Reaktion ergeben müssen, zum mindesten aber die H. V. R. I. Dies war nicht der Fall, und der Umstand, daß drei Wochen später nur mikroskopisch das positive Ergebnis erkannt werden konnte, läßt darauf schließen, daß die Reaktion durch irgendwelche Störungen gehemmt war. Klinisch konnte allerdings für diese Störungen kein Anhalt gefunden werden.

Eine ganz junge Gravidität lag auch im zweiten Fall vor; der Urin wurde am 38. Tage nach den letzten Menses entnommen und ergab auch nicht einmal die H. V. R. I. Gelegenheit zu einer Wiederholung der Probe war leider nicht gegeben.

Im dritten Fall handelte es sich um einen Abort. Die Frucht entsprach etwa der dritten bis vierten Woche und lebte noch nach der Ausstoßung; trotzdem ergab der Urin, der am Tage vor Ausstoßung der Frucht entnommen war, schon eine negative Probe. Wenn auch hier keine eindeutige Erklärung gefunden werden konnte weder durch einen klinischen Befund noch sonst irgendwie, so könnte

man doch daran denken, daß dieselbe unbekannte Ursache, die den Abort veranlaßte, auch an dem negativen Ergebnis der Reaktion schuld war. Jedenfalls lag für den Abort keine äußere Ursache vor, da beide Ehegatten sehnlichst ein Kind wünschten und anamnestisch nicht das geringste eruiert werden konnte, daß etwa unzweckmäßiges Verhalten der Frau die Fehlgeburt herbeigeführt hätte.

Zusammenfassend für die beschriebenen drei Fälle läßt sich noch eine andere Erklärung für den negativen Ausfall der Probe geben. Aschheim führt selbst an, daß nicht immer „explosionsartig" nach der Einimplantation die Absonderung der Hormone ins Blut stattfindet, daß es vielmehr eine „allmählich ansteigende Inkretion" ist „bis zu dem Zeitpunkte, in dem zum Nachweis genügende Mengen im Harn ausgeschieden werden", und daß die Ausscheidung durch die Nieren nicht bei jeder Frau gleich schnell erfolgen muß. Da es sich nun in den beschriebenen drei Versager-Fällen immer um Urin handelte, der nur wenige Tage nach dem Zeitpunkte entnommen war, der als frühester Termin für das quantitativ hinreichende Ausscheiden der Wirkstoffe angegeben wird, so liegt die Vermutung nahe, daß bei diesen Frauen die Hormonausscheidung etwas verzögert eintrat, und daß, wie im ersten Falle, so auch bei den beiden anderen eine spätere Wiederholung der Probe positiv ausgefallen wäre. Fraglich ist dabei nur im dritten Fall, ob bei dem sehr frühen Abort es überhaupt bei der angenommenen Verzögerung zu einer Ausscheidung des H. V. H. kommen konnte.

Eine befriedigendere Erklärung fanden die beiden positiven Reaktionen bei sicherer Nichtgravidität. Es handelte sich in dem einen Fall um eine Frau mit Dystrophia adiposogenitalis, bei dem anderen, in dem auch nur mikroskopisch eine H. V. R. III sichergestellt werden konnte, um eine Frau von deutlich virilem Habitus, bei der nach den klinischen Erscheinungen zunächst der Verdacht auf eine Tubargravidität bestand, der sich aber nicht bestätigte. Der Uterus war etwas hypoplastisch. Die Amenorrhoe war wohl psychisch bedingt; außerdem bestanden schon seit Jahren starke Unregelmäßigkeiten und Störungen der Periode. Fünf Wochen später war hier die Reaktion — selbst nach Anwendung des Hormonkonzentrierungsverfahrens mit dem Urin — (s. Abschnitt: Schnellreaktionen) völlig negativ.

Das positive Ergebnis der A. Z. R. in diesen beiden Fällen ist also offenbar den hier bestehenden innersekretorischen Störungen und Hemmungen zuzuschreiben. Wie wir später noch sehen werden, sind es fast nur Störungen der inneren Drüsen, die einen abnormen Reaktionsausfall bedingen können.

Wertung der A.Z.R. für die Diagnose der Frühgravidität.

Nach dem bisher Gesagten kann also kein Zweifel bestehen, daß sich diese in ihren wissenschaftlichen Grundlagen so interessante und in der praktischen Anwendung für ein biologisches Experiment geradezu verblüffend exakte Methode als höchst zuverlässig erwiesen hat. Mit rund 99 % Sicherheit entspricht die Reaktion wohl den höchstmöglichen Anforderungen, die man an eine biologische Methode zur Frühdiagnose der Schwangerschaft stellen kann.

Läßt so die Metode an Sicherheit nichts zu wünschen übrig, haften ihr doch einige andere Nachteile an, nämlich, daß sie zeitlich und örtlich gebunden ist.

Wenn auch mit Erfolg Versuche unternommen wurden, die Reaktionszeit für die Eierstockreifung am Versuchstier abzukürzen — wovon später noch die Rede sein wird — so wird man auch im besten Fall unter 36—48 Stunden keine nur annähernd sichere Reaktion auf biologischem Wege erwarten können. Auch diese Zeit erscheint fast als zu lang.

Ein weiterer Nachteil liegt darin, daß die Methode für den Praktiker nicht in Frage kommt. Immerhin ist ein recht erheblicher Bestand an weißen Mäusen notwendig. Dann erfordert die Haltung und Wartung der Tiere sowie die häufigen, regelmäßig vorzunehmenden Injektionen, überhaupt die umständliche Technik, dann die evtl. notwendige mikroskopische Beobachtung des Ovars der makroskopisch unsicheren Fälle einen Aufwand, der nur von besonders geübten Kräften in größeren Instituten geleistet werden kann.

Diesen Mängeln abzuhelfen sind schon viele Versuche unternommen worden. Ideal wäre natürlich, wenn es gelänge, diese Schwangerschaftshormone einfach chemisch

oder physikalisch nachzuweisen. Auch in dieser Richtung liegen Versuche bereits vor. Jedoch ist der Chemismus der in Frage kommenden Hormone noch fast völlig unbekannt und seine Erforschung durch die Labilität dieser Hormone sehr erschwert. Solange wir daher eine exakte, schnell ausführbare chemische Reaktion nicht haben, wird die hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn durch die A. Z. R. ihre überragende Bedeutung für alle die Fälle behalten, in denen die klinische Untersuchung kein eindeutiges Resultat liefert.

Wertung der A.Z.R. bei Extrauteringravidität, Blasenmole, Chorionepitheliom und sonstigen pathologischen Zuständen.

Die A. Z. R. hat außer für die Frühdiagnose der Schwangerschaft auch noch sonstige wichtige Bedeutung erlangt. Es kann im Rahmen dieser Arbeit nur kurz auf die wesentlichsten Bedeutungen hingewiesen werden.

So versucht man die A. Z. R. — insbesondere auch die H. V. R. I, da diese zuerst positiv wird und auch nach Absterben der Frucht länger als die Reaktionen II und III positiv bleibt — für die Diagnose der Extrauteringravidität und als Kriterium bei der Wahl der konservativen oder operativen Therapie in klinisch sichergestellten Fällen von extrauteriner Schwangerschaft zu verwenden.

Eine nicht minder bedeutungsvolle Rolle kommt der A. Z. R. bei klinischem Verdacht auf Blasenmole und Chorionepitheliom zu, wobei eine stark vermehrte H. V. H.-Ausscheidung beobachtet wird. Die qualitative und quantitative hormonale Harnuntersuchung kann in diesen Fällen oft allein sicheren Aufschluß bringen. Außer beim Chorionepitheliom hat man positiven Ausfall der A. Z. R. bei Luteincysten, Virilismus, Zwittertum oder Intersexualität beobachtet. Dieser abnorme Reaktionsausfall kann jedoch die Probe als Frühschwangerschaftsdiagnostikum in ihrem Wert und ihrer Zuverlässigkeit nicht oder kaum beeinflussen, da die Anamnese oder der klinische Befund stets darauf hinweisen werden. Positiven Ausfall der H. V. R. I hat man in vielen anderen Fällen noch gefunden, wie bei Carcinom, Myomen, Adnextumoren, Klimakterium

usw. Die Untersuchungen in dieser Richtung sind so zahlreich, und das Schrifttum darüber ist so ungeheuer angewachsen, daß ich wiederum nur darauf hinweisen kann. Ein einheitlich abgeschlossenes Urteil ist zur Zeit noch nicht möglich. Tatsache ist, daß die A. Z. R. stark anregend gewirkt hat für Untersuchungen auf dem Gebiete der Hormone überhaupt.

Modifikationen der Originalmethode.

Die Originalmethode der A. Z. R. hat ungeheuer viele Modifikationen erfahren, die alle darauf abzielten, entweder die Versuchsdauer abzukürzen oder aber die Technik zu vereinfachen oder zu verbilligen. Die Verminderung der Zahl der Versuchsmäuse, die Herabsetzung der Beobachtungszeit bringen meist nur Unzulänglichkeiten insofern, als das Resultat öfter seine Eindeutigkeit verliert oder der ganze Versuch fehlschlägt, weil ferner die wenigen Versuchstiere infolge einer zufälligen Toxizität des Harns manchmal zugrunde gehen.

Es wurden verschiedene Verfahren und Methoden vorgeschlagen, die die Reaktion an den Mäusen beschleunigen sollen:

Die Äther-Zuckermethode von Zondek (wurde vorher schon beschrieben); das Hirsch-Hoffmann'sche Verfahren (mikroskopische Untersuchung der Ovarien 28 bis 40 Stunden nach der Harninjektion); das Verfahren von Runge, welcher intravenöse Harninjektion vorschlägt: die von Mandelstamm und Kaplun vorgeschlagene Methode, den Harn in die Schwanzvene der reifen Maus zu injizieren usw. Besonders erwähnenswert sind auch die interessanten Versuche Küstner's. Fußend auf den Beobachtungen von Ludwig und Riß, die die verschiedene Wirkung der verschieden langen Lichtstrahlen auf das Ovarialhormon beschrieben, fand Küstner, daß die A. Z. R. weit rascher zutage tritt, wenn die Mäuse, denen Schwangerenharn injiziert wird, längere Zeit in Holzkäfigen mit rotem Licht bestrahlt werden. Außerdem sollen dann die Versuchstiere auch größere Harnmengen ausgezeichnet vertragen, sodaß die Mortalität auf ein Minimum sinkt. Weiter gehört hierher das von Zondek angegebene Konzentrierungsverfahren: 660 ccm Frühurin, der schwach

mit Essigsäure angesäuert ist, wird filtriert und mit 240 ccm 96%igem Alkohol versetzt, 5 Minuten geschüttelt und die Lösung ½ Stunde stehen gelassen. Danach wird zentrifugiert, das Hormon befindet sich in der Fällung. Es wird in 30 —40 ccm Äther in 3 Minuten geschüttelt, der Äther abgegossen und in 11 ccm Aqua dest. aufgeschwemmt, wiederum 5 Minuten lang geschüttelt und zentrifugiert. Das Hormon von 660 ccm Urin befindet sich jetzt in den 11 ccm Wasser; dies wird nun den Versuchstieren injiziert, worauf schon bedeutend früher der Erfolg am Mäuseovar zur Beobachtung kommen soll.

Die Friedmann'sche Schnellreaktion.

Von allen Versuchen, die Reaktion abzukürzen, hat wohl die sogenannte Friedmann'sche Schnellreaktion die meiste Beachtung und Bedeutung gefunden. Das Originalverfahren von Friedmann, der als Testtiere geschlechtsreife Kaninchenweibchen vorschlug, ist so: Dem Versuchstier werden im Laufe von zwei Tagen sechsmal täglich je 4 ccm Nativharn in die Ohrrandvene injiziert. Darauf nach 48 Stunden Laparotomie und Besichtigung der Ovarien. Die Laparotomiewunde wird wieder geschlossen, das Tier kann nach 3—4 Wochen erneut zu einem Versuch Verwendung finden.

Die Methode fußt darauf, daß das geschlechtsreife Kaninchen keinen spontanen Follikelsprung hat, sondern daß derselbe erst auf den Reiz der Kohabitation innerhalb von 10—20 Stunden erfolgt. Derselbe Effekt kann durch Injektion von Schwangerenharn erzielt werden, welcher Umstand also die Verwendung dieser Reaktion zur Schwangerschaftsfrühdiagnose bedingt unter der Voraussetzung, daß das Versuchstier längere Zeit vorher streng vom männlichen Kaninchen isoliert war.

Sowohl vom Verfasser selbst als auch von vielen anderen Autoren ist diese Probe modifiziert und vereinfacht worden, insbesondere werden nur noch eine oder zwei Injektionen vorgenommen. Die Technik ist verschieden angegeben. Meist werden einmal 10—20 ccm Harn intravenös in die Ohrvene gespritzt. (Auch subkutane oder intraperitoneale Injektion kann die Reaktion auslösen, ist aber nicht gebräuchlich.) Das Ergebnis kann meist schon nach 24 Stunden eindeutig sein.

Viele Nachuntersucher haben die Sicherheit und Zuverlässigkeit dieser Kaninchenprobe bestätigt und zugleich Modifikationen angegeben. So wird z. B. von einer Seite gefordert, daß immer zwei Tiere von ungefähr gleichem Gewicht in den Versuch hineingenommen werden. Positiver Ausfall der Reaktion nach 24 Stunden ist verwertbar. Bei negativem Ausfall der Reaktion nach 24 Stunden muß unbedingt beim zweiten Versuchstier das Reaktionsergebnis nach 48 Stunden abgewartet werden; dieses Ergebnis am zweiten Tier ist ebenso sicher wie das Ergebnis einer Untersuchung an juvenilen Mäusen. Von anderen Modifikationen seien genannt: Vorbehandlung auch des Kaninchens mit Rotlicht; Verwendung mit Äther entgifteten oder mit Borsäure versetzten Urins. Die sonstige Verwendbarkeit dieser Methode außer als Schwangerschaftsschnellreaktion — ebenso wie bei der Original A. Z. R. — ist vielfach versucht und beschrieben worden und hat wiederum mancherlei Aufschluß bringen können. Einen sicheren Vorteil dieser Methode gegenüber hat die Original A. Z. R. doch durch ihre Dreiphasenwirkung, die gerade dadurch für manche anderen pathologischen Zustände als Diagnostikum so wertvoll ist. Deshalb soll — wie von manchen Autoren gefordert wird — diese Friedmann'sche Schnellreaktion möglichst nur in dringenden Fällen angestellt werden und stets eine Kontrollprobe mit der Original A. Z. R. zugleich angesetzt werden.

Versuche mit anderen Tieren.

Die A. Z. R. hat weitere Modifikationen auch insofern erfahren, als andere Tiere und auch männliche Tiere als Testobjekte angegeben wurden. Zum Beispiel gibt Reiprich „eine neue Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn" an, bei der er Ratten als Testtiere benutzt. Schon nach 30 Stunden soll das Ovar der Ratte auf das zwei- bis dreifache vergrößert und hochgradig hyperämisiert sein. Die H. V. R. II und III treten zu diesem Zeitpunkt zwar noch nicht auf, doch sollen die oben beschriebenen Veränderungen am Ovar durchaus zur Diagnosestellung genügen.

Andere Versuche gingen darauf aus, durch Beobachtung der Wirkung des Hypophysen-Vorderlappenhormons auf infantile männliche Mäuse die A. Z. R. zu vereinfachen.

Und zwar sollen hier typische Veränderungen besonders an den Samenblasen auftreten. Auch in unserer Klinik sind von H. O. Neumann dahingehend Versuche angestellt worden. H. Bock faßt das Ergebnis etwa so zusammen: Die Hoden sind längst nicht so reaktionsfähig auf H. V. H. wie die Ovarien. An den Samenblasen treten zwar sehr oft frühzeitig charakteristische Veränderungen auf; doch ist die Zahl der Versager nach einer Versuchsdauer von 100 bis 200 Stunden viel zu groß, als daß sich ein sicheres Urteil fällen läßt. Wir sind deshalb sehr schnell von Versuchen in dieser Richtung abgekommen; denn abgesehen davon, daß die Reaktion an Zeitdauer dem Versuch an weiblichen Tieren weit unterlegen ist, ist sie auch sonst — weil eine Vergleichsmethode — zu ungenau. Denn der Unterschied im Wachstum der Samenblasen zwischen gespritzten und Kontrolltieren ist so minimal und die Größenverhältnisse sehr kompliziert, da schon bei gleichaltrigen und gleichgewichtigen jungen Männchen von ein und demselben Wurfe erhebliche Unterschiede der Samenblasen bestehen können.

Wegen derselben ungenauen Ergebnisse hat auch eine von Hirsch-Hoffmann angegebene Methode, der geschlechtsreife weiße Mäuse als Testtiere verwenden wollte, keine nennenswerte Bedeutung erlangt. Nur erwähnt seien noch Versuche mit Meerschweinchen, Affen und sogar Fischen (Bitterlinge) als Testtiere.

Zusammenfassung und Schlußbemerkungen.

Zum Schluß seien nochmals zahlenmäßig die Ergebnisse zusammengefaßt, die sich an der Marburger Universitäts-Frauenklinik mit der Aschheim-Zondek-Mäuseprobe als reine Schwangerschaftsprobe ergeben haben:

In 612 Fällen sicherer Gravidität ergaben sich 4 falsche Resultate = 0,65 %.

446 Harne sicher nicht gravider Frauen ergaben 5 Fehlresultate = 1,12 %.

Insgesamt fanden sich also bei

1058 Fällen 9 Fehler = 0,85 %.

Aus diesem Ergebnis geht einwandfrei hervor, daß die Aschheim-Zondek-Mäuseprobe als fast absolut sicher bezeichnet werden kann. Die 0,85 % Fehlresultate, die im Wesen einer biologischen Probe überhaupt begründet liegen, spielen praktisch gar keine Rolle.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. E. Kehrer für die freundliche Übernahme des Korreferates meinen Dank zum Ausdruck zu bringen.

Besonders danke ich auch Herrn Professor Dr. H. O. Neumann für die Überlassung des Themas und Übernahme des Referates sowie seine freundliche Anregung und Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Freund, Pincussohn: Die Abderhalden'sche Reaktion der Abwehrfermente. Ergebn. d. Geb. u. Gyn., Bd. II, 5. Aufl., 1922; rez. bei Aschheim.

Adler, L.: Arch. f. Gyn., Bd. 95.

Aschheim: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne. 2. Aufl, Berlin 1933.

—: Weitere Untersuchungen über Hormone und Schwangerschaft. Arch. f. Gyn. 1927, Bd. 132.

—: Über die Wirkungsart gonadotroper Stoffe auf den Eierstock. Arch. f. Gyn., Bd. 155.

—: Bonner Kongreßber. 1927.

Aschheim u. Zondek: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. Klin. Wschr. 1925, Nr. 29.

—: Hypophysen-Vorderlappenhormone und Ovarialhormone im Harn von Schwangeren. Klin. Wschr. 1927, Nr. 28.

—: Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Klin. Wschr. 1928, Nr. 1.

Barjaktarovic: Diagnose der Extrauteringravidität mittels der Aschheim-Zondek'schen Schwangerschaftsreaktion. Zbl. f. Gyn., Bd. 1934, Nr. 13.

Berblinger: Handbuch der inneren Sekretion. Bd. 1, Lief. 6, 1932.

Biedl: Über die Sexualhormone der Keimdrüse und des Hypophysenvorderlappens. Med. Klin. 1931.

Bock: Die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormon auf infantile männliche Mäuse. Diss. Marburg 1931.

Borrás: Die biologischen Reaktionen zur Früh- und Differential-Diagnose der Schwangerschaft. Zit. nach Volkmann Zbl. f. Gyn., Bd. 1934, Nr. 21.

Brandsch: Zur Schwangerschaftsdiagnose durch Histidinnachweis im Urin. Zbl. f. Gyn. 1935, Nr. 3.

Brühl u. Hollstein: Eine neue Schwangerschaftsreaktion. Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 39.

Brouha et Simmonet: Le systeme hypophyso-génital régulation endocrinienne du fonctionnement des glandes génitals. Anal. méd. 1931, Nr. 29.

Clauberg, C.: Die weiblichen Sexualhormone. Verlag Jul. Springer. Berlin 1933.

—: Schwangerschaftsreaktion am Ovar des infantilen Kaninchens, eine Erleichterung der hormonalen Diagnose des Chorionepithelioms. Zbl. f. Gyn. 1932, S. 964—971.

Dworzak u. Podleschka: Ist eine Schwangerschaftsreaktion an autoplastisch in die vordere Augenkammer verpflanzten Kaninchenei erstöcken praktisch brauchbar? Zbl. f. Gyn. 1934, Nr. 23.

Fels: Klin. Wschr. 1926, Nr. 50; Arch. f. Gyn., Bd. 130 u. 131.

Freund u. Kaminer: rez. bei Aschheim.

Friedmann: Proc. soc. Exp. Biol. and Med. 1929, Am. J. Phys. 90.

Friedmann u. Lapham: Am. J. Obst. a. Gyn. 21.

Heim, K.: Zur Hormonanalyse bei der Blasenmole u. beim Chorionepitheliom. Med. Klin. 1934, H. 21.

Hein: Über die Zuverlässigkeit der Friedmann'schen Schnellreaktion für die Diagnose der Schwangerschaft. Münch. Med. Wschr. 1933, Nr. 43.

Hirsch-Hoffmann: Über die Einwirkung der im Schwangerenharn vorhandenen Hypophysenvorderlappenhormone auf die Ovarien erwachsener Mäuse. Zbl. f. Gyn. 1932, Nr. 42.
—: Über die Ausscheidung der Hormone des Hypophysenvorderlappens im Harn bei endokrinen Erkrankungen. Klin. Wschr. 1932, Nr. 3.
Hofmann: Über eine neue hormonale Schwangerschaftsreaktion am Kaninchen. Zbl. f. Gyn. 1932, Nr. 42.
Huwer: Die Diagnose der Frühschwangerschaft. Med. Welt. 1933, Nr. 34.
Kamnitzer u. Joseph: Zit. nach Aschheim.
Kapeller-Adler: Über eine neue chemische Schwangerschaftsreaktion. Klin. Wschr. 1934, H. 1.
Kaplun: Aktivität des Trophoblasten u. A. Z. R. bei Extrauteringravidität. Zbl. f. Gyn. 1934, Nr. 31.
Koehler: Die diagnostische und prognostische Bedeutung der A. Z. R. bei Blasenmole u. Chorionepitheliom. Zbl. f. Gyn. 1935, Nr. 18.
Kraus, E. J.: Klin. Wschr. 1930, Nr. 32; Arch. f. Gyn. 1931; Med. Klin. 1930 und 1931.
—: Weitere Erfahrungen mit der Samenblasenreaktion zur Erkennung der Schwangerschaft aus dem Harn. Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 6.
Küstner: Arch. f. Gyn., Bd. 144; Dtsch. med. Wschr. 1932; Zbl. f. Gyn. 1931, Nr. 41.
Letzka: Über die Beschleunigung der Aschheim-Zondek'schen Schwangerschaftsreaktionen. Klin. Wschr. 1933, Nr. 46.
Long u. Evans: The oestrus cycle in the rat. Memoirs Univ. Calf. 6, 1922.
Lüttge u. v. Merz: Alkohol-Extrakt-Reaktion. Leipzig 1927.
Mehnert, A.: Hypophysenvorderlappen u. Ovar. Zbl. f. Gyn. 1928, Nr. 28.
—: Über die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormon Prolan auf die Ovarien infantiler Nager. Zbl. f. Gyn. 1930, Nr. 18.
Manoiloff: Eine einfache Serumreaktion zur Schwangerschaftsbestimmung. Arch. f. Gyn., Bd. 140, S. 138 ff.
v. Merz: Weitere Beiträge zur Serodiagnostik. Zbl. f. Gyn. 1928, Nr. 12.
Neumann, H. O.: Virilismus, ovarielle Funktionsstörung und Hypophysenvorderlappenhormonausscheidungen. Klin. Wschr. 1934, Nr. 36.
—: Arch. f. Gyn., Bd. 144 u. 147.
Nikolaew: Ein Versuch, die hormonale Schwangerschaftsdiagnose zu vereinfachen und zu beschleunigen. Zbl. f. Gyn. 1935, Nr. 34.
Ohligmacher: Schwangerschaftsreaktion nach Kapeller-Adler. Klin. Wschr. 1934, Nr. 30.
Reipprich, W.: Eine neue Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn. Klin.Wschr. 1933, Nr. 37.
Sellheim: Zbl. f. Gyn. 1931; Med. Klin. 1930.
Siegmund: Erfahrungen mit der biologischen Schwangerschaftsreaktion am Kaninchen. Wien. klin. Wschr. 1933, Nr. 1.
—: Über biologische Auswirkungen von Hormonen in Luteincysten bei Blasenmole und Chorionepitheliom. Zbl. f. Gyn. 1934, Nr. 19.
Spitzer: Hypophysenvorderlappenreaktion I und ihre differentialdiagnostische Bedeutung bei verschleppter Extrauteringravidität Zbl. f. Gyn. 1934, Nr. 31.
—: Die Bedeutung der Pupillenreaktion für die Schwangerschaftsdiagnose. Zbl. f. Gyn. 1934, Nr. 48.

Spitzer: Verhalten und klinische Bedeutung der Ausscheidung der gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone beim Chorionepitheliom nach Strahlenbehandlung. Zbl. f. Gyn. 1935, Nr. 15.
Stricker: Über die Schnelldiagnose der Schwangerschaft aus dem Harn. Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 6.
Wahl, F. A.: Erfahrungen mit der Schwangerschaftsprobe nach Aschheim-Zondek. Zbl. f. Gyn. 1930, Nr. 21.
Weiß: Über den Schwangerschaftsnachweis mittels der Histidinprobe im Harn. Klin. Wschr. 1934, Nr. 44.
Winter: Blasenmole und Hormonhaushalt. Arch. f. Gyn., S. 264 ff.
Wittig: Klinische Wertung der Schwangerschaftsreaktionen. Med. Welt 1933, Nr. 11.
Zondek, B.: Die Hormone defl Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Verl. Jul. Springer, Berlin 1931.
—: Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 1930 u. 1931.
Zondek und Aschheim: Ovulation in der Gravidität, ausgelöst durch Hypophysenvorderlappenhormon. Endokrinologie, B. I, H. 1, 1928.

Lebenslauf.

Am 23. Januar 1902 wurde ich, Friedrich Eberz, zu Herschbach (Unterwesterwald) geboren als Sohn des Landwirts Jakob Bernhard Eberz und dessen Ehefrau Bertha Elisabeth, geb. Hochfeld. Nach sechsjähriger Volksschulvorbildung besuchte ich ab Ostern 1914 das Kaiser-Wilhelm-Gymnasium in Montabaur, wo ich 1921 mein Abitur bestand.

Zuerst studierte ich drei Semester in Würzburg und dann in Marburg die Rechts- und Staatswissenschaften. Aus politischen und wirtschaftlichen Gründen mußte ich das Studium aufgeben. Mein medizinisches Studium begann ich 1927 in Marburg. Das zweite Semester studierte ich in Frankfurt a. M., um dann wieder nach Marburg zurückzukehren, wo ich im April 1931 das Physikum bestand und im Februar 1934 das Staatsexamen ablegte.

Von meiner Medizinalpraktikantenzeit verbrachte ich drei Monate in der Univ.-Frauenklinik zu Marburg, vier Monate in der Medizinischen Poliklinik zu Marburg und den Rest auf der Gebh.-gyn. Abteilung des St. Johannes-Hospitals zu Dortmund.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: Alverdes, Arndt †, v. Auwers, Baur, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrand, Jacobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Mauz, Meerwein, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

In Frankfurt: Bluntschli, v. Braun, zur Strassen, Wachsmuth, Zeiger.